



**GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA 2023-2024**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS GRASOS:  
DIAGNÓSTICO Y MANEJO NUTRICIONAL**

**ELENA VALDIVIELSO RODRIGO**

**Tutora:** María Rosario Iglesias Álvarez.

**FACULTAD DE MEDICINA  
VALLADOLID, JUNIO 2024**

ÍNDICE DE FIGURAS.....	4
ÍNDICE DE TABLAS.....	5
RESUMEN.....	6
ABSTRACT.....	7
ABREVIATURAS.....	8
ÍNDICE DE CONTENIDOS.....	10
1. JUSTIFICACIÓN.....	10
2. OBJETIVOS.....	10
3. METODOLOGÍA.....	10
4. INTRODUCCIÓN.....	12
4.1 Ácidos grasos, clasificación y función.....	12
4.2 Transporte y oxidación mitocondrial de los ácidos grasos: esquema general de la ruta y las enzimas implicadas.....	17
5. DESARROLLO.....	18
5.1 Trastornos de la beta oxidación de los ácidos grasos (FAODs): genética y epidemiología.....	18
5.2 Presentación clínica y síntomas de los FAODs.....	20
5.3 Diagnóstico de los FAODs.....	23
5.4 El estrés oxidativo en la patogénesis de los FAODs.....	26
5.5 Tipos de FAODs: deficiencia enzimática y fisiopatología.....	27
5.5.1 Trastornos del transporte de carnitina.....	27
5.5.1.1 Deficiencia de palmitoil transferasa tipo I (CPT1D).....	27
5.5.1.2 Deficiencia de palmitoil transferasa tipo II (CPT1D).....	28
5.5.1.3 Deficiencia de carnitina translocasa (CACTD).....	28
5.5.1.4 Deficiencia en el transportador de carnitina (CTP).....	29
5.6 Trastornos de la beta oxidación de los ácidos grasos de cadena media y larga.....	30
5.6.1 Deficiencia de Acil CoA DH de Ac. Grasos de cadena media (MCADD).....	30
5.6.2 Deficiencia de Acil CoA DH de Ac. Grasos de cadena muy larga (VLCADD).....	31
5.6.3 Deficiencia de Acil CoA de Ac. Grasos de cadena larga (LCHADD) y deficiencia de la proteína trifuncional (TFPD).....	32
5.7 Manejo nutricional (adultos, infantil: fórmulas pediátricas) .....	32
5.8 Otras terapias.....	36
6. CONCLUSIONES.....	36
7. BIBLIOGRAFÍA.....	38

8. ANEXOS.....41

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Proceso de búsqueda bibliográfica en Pubmed.....	11
<b>Figura 2.</b> Proceso de búsqueda bibliográfica en WOS.....	11
<b>Figura 3.</b> Clasificación de los ácidos grasos. Elaboración propia.....	12
<b>Figura 4.</b> Configuraciones cis y trans de los dobles enlaces C-C. Elaboración propia.....	13
<b>Figura 5.</b> Metabolismo de los ácidos grasos esenciales. Modificada de (4).....	16
<b>Figura 6.</b> Esquema de transporte de los ácidos grasos y la ruta de la beta-oxidación en la matriz mitocondrial (6).....	18
<b>Figura 7.</b> Algoritmo de orientación diagnóstica inicial de los EIM. Modificada de (10).....	24
<b>Figura 8.</b> Disfunción mitocondrial en los trastornos de la beta-oxidación de los AG. Modificada de (7).....	26

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Ácidos grasos saturados. Modificada de (3) .....	13
<b>Tabla 2.</b> Ácidos grasos monoinsaturados. Modificada de (3).....	14
<b>Tabla 3.</b> Ácidos grasos poliinsaturados. Modificada de (3).....	15
<b>Tabla 4.</b> Genética de los trastornos de la oxidación de ácidos grasos (8).....	19
<b>Tabla 5.</b> Sintomatología relacionada con el tipo de FAOD y la edad de aparición. Modificada de (13).....	22
<b>Tabla 6.</b> Pruebas bioquímicas complementarias ante la sospecha de EIM. Modificada de (10).....	25
<b>Tabla 7.</b> Tratamiento de los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos (9).....	33
<b>Tabla 8.</b> Periodos de ayuno en situación metabólica estable. Modificada de (9).....	34

## RESUMEN

**Introducción:** Los ácidos grasos son biomoléculas con un importante papel energético, asimismo desempeñan funciones estructurales y de regulación. A través del proceso de beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos se obtienen metabolitos y energía en forma de ATP.

**Objetivos:** Realizar una búsqueda bibliográfica sobre los avances más actuales sobre las enfermedades asociadas a los errores innatos de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. Los objetivos específicos son explicar los distintos tipos de FAODs y las deficiencias enzimáticas que afectan a cada uno de ellos, indicar los criterios de diagnóstico y las características fisiológicas de cada patología y aportar las pautas nutricionales para el tratamiento de los errores innatos del metabolismo de los ácidos grasos.

**Material y métodos:** Se ha realizado una búsqueda bibliográfica de artículos científicos publicados en los últimos 10 años en las bases de datos Pubmed y WOS. Además, se ha incluido información relevante de organizaciones y asociaciones profesionales.

**Desarrollo:** Los FAODs son un grupo de alteraciones metabólicas producidas por mutaciones en el ADN de proteínas y enzimas que participan en la beta-oxidación de los ácidos grasos. Como consecuencia producen un déficit energético y la acumulación de metabolitos, que pueden producir toxicidad a nivel tisular.

**Conclusiones:** Las principales terapias dirigidas al tratamiento de los FAODs implican un manejo nutricional personalizado y controlado. Es necesario realizar un ajuste en el aporte de macronutrientes procedentes de la dieta y tomar medidas preventivas evitando factores que producen situaciones de estrés metabólico.

**Palabras clave:** ácidos grasos, oxidación mitocondrial, errores innatos, diagnóstico, manejo, FAODS, carnitina, cadena larga, metabolismo.

## ABSTRACT

**Introduction:** Fatty acids are important energetic biomolecules which also perform regulation and structural functions. Energy as ATP and different metabolites are obtained through mitochondrial beta-oxidation of fatty acids.

**Aims:** Make bibliographic research about the most recent scientific advances related to inborn errors of mitochondrial fatty acids oxidation and the diseases these errors produce. The specific objectives try to explain different types of FAODs and enzymatic deficiencies that concern each of them. Point out the diagnosis criterion and physiologic features of each disease and provide the nutritional guidelines for the treatment of FAODs.

**Methods:** Updated bibliographic research of scientific articles has been made in data bases such as Pubmed and WOS. Furthermore, relevant information about professional organizations and associations has been included.

**Development:** FAODs are a group of metabolic disorders produced by protein and enzyme DNA mutations which take part in fatty acids beta-oxidation. As result these disorders produce energetic deficit and metabolite stockpile, that can produce tissular toxicity.

**Conclusions:** The main therapies focused on FAODs treatment involve made to measure and controlled nutritional management. Adjustment on macronutrients supplied through the diet and precautionary measures avoiding metabolic stress factors are required.

**Keywords:** Fatty acids, mitochondrial oxidation, inborn errors, diagnosis, management, FAODs, carnitine, long chain, metabolism.

## ABREVIATURAS

AG: Ácido graso

CACT: carnitina acilcarnitina translocasa.

CACTD: deficiencia de carnitina-acilcarnitina translocasa.

Cyt C: Citocromo C reactivo.

CPT: carnitina palmitoiltransferasa.

CPT1D: deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa tipo 1.

CPT2D: deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa tipo 2.

CTD: deficiencia del transportador de carnitina.

FABS: proteína fijadora de ácidos grasos.

FABP: proteína transportadora de ácidos grasos.

FAT: translocasa de ácidos grasos.

HADD: deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa.

LCEH: enoil-CoA hidratasa de cadena larga.

LCFA: Ácidos grasos de cadena larga.

LCHAD: 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga.

LCHADD: deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga.

LCT: Triglicéridos de cadena larga.

LCKT: 3-cetoacil-CoA tiolasa de cadena larga.

MADD: Deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa.

MCAD: acil-CoA deshidrogenasa de cadena media.

MCADD: deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media.

MCFA: Ácidos grasos de cadena media.

MCKT: cetoacil-CoA tiolasa de cadena media.

MCT: triglicéridos de cadena media

MPTP: neurotoxina 1-METIL-4-FENIL-1,2,3,6-TETRAHIDROPIRIDINA.

SCAD: acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta.

SCADD: deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta.

SCEH: enoil-CoA hidratasa de cadena corta.



*Errores innatos del metabolismo de los ácidos grasos*

SCFA: Ácidos grasos de cadena corta.

SCHAD: 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta.

TFPD: deficiencia de proteínas trifuncionales.

VCT: Volumen calórico total.

VLCAD: acil-CoA deshidrogenasas de cadena muy larga.

VLCADD: deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga.

VLCFA: Ácidos grasos de cadena muy larga.

$\Delta\Psi_m$ : potencial transmembrana mitocondrial.

## **1. JUSTIFICACIÓN**

Los errores innatos del metabolismo de los ácidos grasos comprenden un grupo de trastornos metabólicos autosómicos y recesivos, que se producen de forma ocasional por cambios o variantes en los genes de las enzimas y proteínas implicadas en el transporte y metabolismo de los ácidos grasos en las mitocondrias (FAODs) (1). Como consecuencia se deteriora el funcionamiento de las células y órganos, ocasionando patologías muy graves que pueden conducir a la muerte.

El tratamiento de los pacientes afectados por estas alteraciones requiere unas pautas nutricionales específicas y por ello cabe destacar el papel del profesional en Nutrición Humana y Dietética, como parte esencial de los grupos multidisciplinares que abordan este tipo de enfermedades.

## **2. OBJETIVOS**

- **Objetivo general:**

El objetivo principal de este trabajo es realizar una búsqueda bibliográfica sobre los avances científicos más actuales relacionados con las enfermedades asociadas a los errores innatos de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos.

- **Objetivos específicos:**

- Explicar los distintos tipos de FAODs y las deficiencias enzimáticas que afectan a cada uno de ellos.
- Indicar los criterios de diagnóstico y las características fisiológicas de cada patología.
- Aportar las pautas nutricionales para el tratamiento de los errores innatos del metabolismo de los ácidos grasos.

## **3. METODOLOGÍA**

Para la elaboración de este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica actualizada de artículos científicos a través de la base de datos Pubmed. La búsqueda se ha realizado mediante la formulación de ecuaciones con términos clave, además se ha limitado a estudios en humanos, en inglés y publicados desde el 2014 hasta la actualidad (Figura 1).

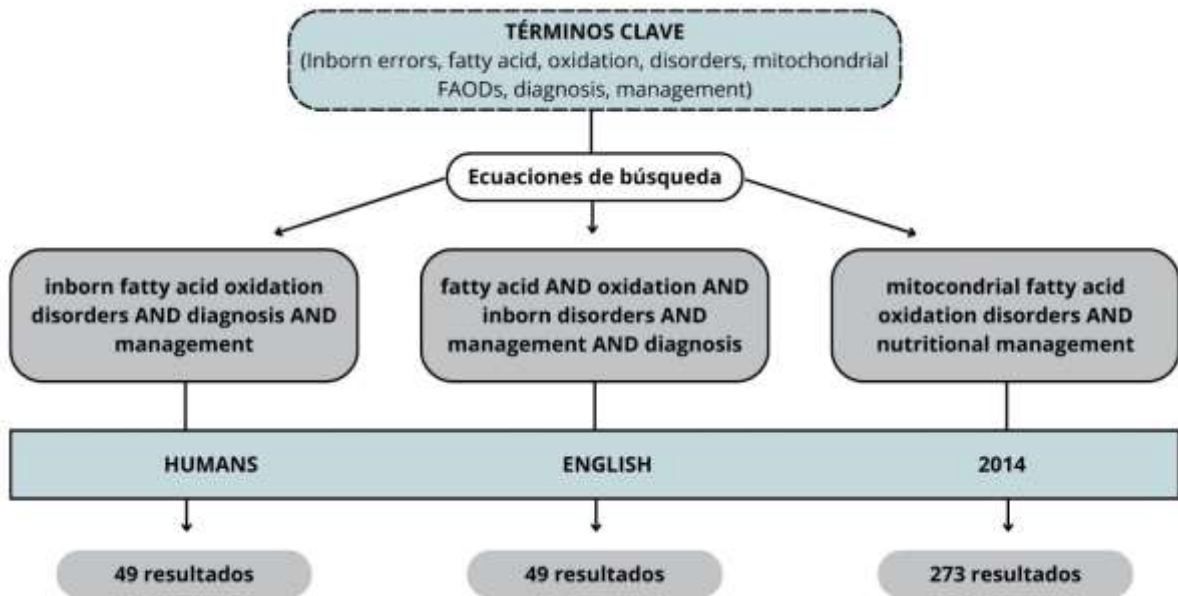


Figura 1. Proceso de búsqueda bibliográfica en Pubmed.

También se ha realizado una búsqueda bibliográfica en la base de datos Web Of Science (WOS). La búsqueda se ha efectuado en todos los campos (*All Fields*) mediante estrategias de búsqueda utilizando diferentes temas (*Topic*) (Figura 2).

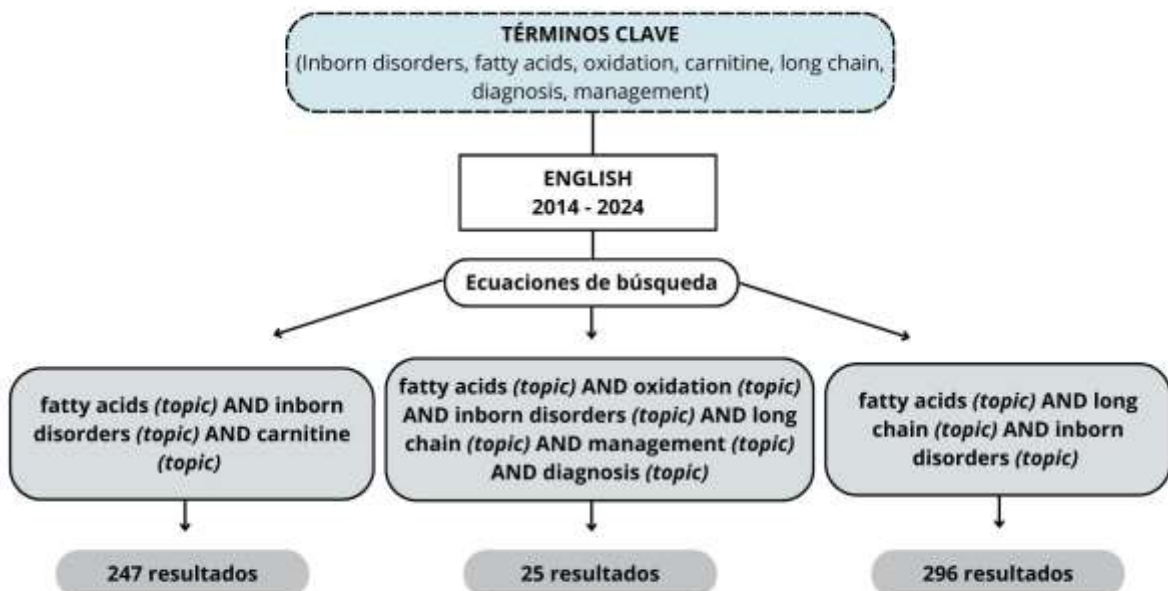


Figura 2. Proceso de búsqueda bibliográfica en WOS.

De todos los artículos encontrados en Pubmed y WOS, se han seleccionado aquellos cuya información es adecuada para la consecución de los objetivos de este

trabajo. Se han incluido manuales clínicos de organizaciones profesionales, revisiones y protocolos de diagnóstico y tratamiento como los de la AECOM.

## 4. INTRODUCCIÓN

### 4.1 Ácidos grasos, clasificación y función

Los ácidos grasos (AG) son biomoléculas de naturaleza lipídica, formadas por una cadena hidrocarbonada lineal y un grupo carboxílico en su extremo. Se encuentran en las grasas procedentes de la dieta, en células y tejidos, en la sangre, además, se sintetizan de forma endógena en el hígado y en el tejido adiposo. Donde se utilizan para la síntesis de triacilglicéridos, que constituyen la principal forma de reserva energética en el hombre. Se clasifican en función del número de insaturaciones y su localización, y en función del número de átomos de carbono que forman la cadena hidrocarbonada (Figura 3) (2).



Figura 3. Clasificación de los ácidos grasos. Elaboración propia.

Respecto a los **ácidos grasos saturados**, son ácidos carboxílicos de cadena larga sin dobles enlaces entre sus átomos de carbono, gracias a su estructura son sustancias muy estables desde el punto de vista químico (3). En la tabla 1 se recogen los principales, tales como, el ácido palmítico, ácido esteárico o ácido caprílico.

Tabla 1. Ácidos grasos saturados. Modificada de (3).

ESTRUCTURA	NOMBRE COMÚN	LOCALIZACIÓN
C 4:0	Butírico	Leche de rumiantes
C 6:0	Caproico	Leche de rumiantes
C 8:0	Caprílico	Leche de rumiantes, aceite de coco
C 10:0	Cáprico	Leche de rumiantes, aceite de coco
C 12:0	Láurico	Aceite de coco, aceite de nuez de palma.
C 14:0	Mirístico	Coco, nuez de palma y otros aceites vegetales
C 16:0	Palmítico	Abundante en todas las grasas
C 18:0	Estearico	Grasas animales y cacao.

En cuanto a los **ácidos grasos insaturados**, poseen dobles enlaces en su cadena hidrocarbonada, pudiendo darse de 1 a 6 enlaces. Su posición se puede definir a través de tres sistemas:

- × **sistema “omega” ( $\omega$ ):** Indica la longitud de la cadena, el número de dobles enlaces y la posición del primero de todos.
- × **sistema “n”:** Igual que el sistema omega, pero se sustituye  $\omega$  por n.
- × **sistema “Delta” ( $\Delta$ ):** Indica la longitud de la cadena y, además, el número y la posición de los dobles enlaces.

Habitualmente, si el ácido graso no ha sufrido ninguna transformación, la configuración de estos dobles enlaces será cis. Las moléculas de hidrógeno circundantes a la insaturación se localizan en el mismo plano que el enlace. Por otro lado, la configuración trans se da cuando a estos dobles enlaces se les aplica agentes físicos y/o químicos. El resultado es la formación de estructuras mucho más rígidas, pero termodinámicamente más estables. En este caso los átomos de hidrógeno estarán orientados en diferentes planos (3) (Figura 4).

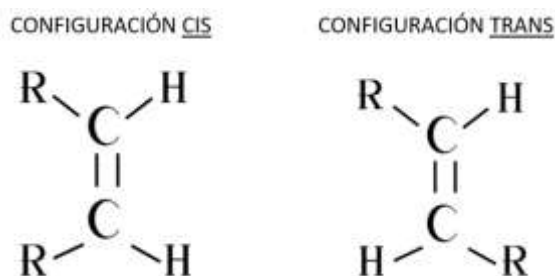


Figura 4. Configuraciones cis y trans de los dobles enlaces C-C. Elaboración propia.

A su vez, los ácidos grasos insaturados se clasifican en función del número de insaturaciones carbono-carbono (C-C). Se dividen en ácidos grasos monoinsaturados, cuando solo poseen un doble enlace, y en ácidos grasos poliinsaturados cuando poseen más de un doble enlace. Cuanto mayor es el número de dobles enlaces C-C, mayor es la inestabilidad del ácido graso, lo que supone una mayor susceptibilidad a la oxidación.

Entre los ácidos grasos monoinsaturados más comunes se encuentran, los ácidos grasos oleico y palmitoleico (Tabla 2) (3).

Tabla 2. Ácidos grasos monoinsaturados. Modificada de (3).

ESTRUCTURA	NOMBRE COMÚN	SISTEMA $\Delta$	NOMBRE SISTEMÁTICO	LOCALIZACIÓN
C 16:1 n-7	Palmitoleico	16:1 $\Delta^9$	Ácido cis-9-hexadecenoico	Nuez de macadamia, aceites de pescado
C 18:1 n-9	Oleico	18:1 $\Delta^9$	Ácido cis-9-octadecenoico	Aceites vegetales
C 18:1 n-7	Vaccénico	18:1 $\Delta^{11}$	Ácido cis-11-octadecenoico	Grasas de rumiantes
C 20:1 n-11	Gadoleico	20:1 $\Delta^9$	Ácido cis-9-eicosenoico	Aceites de pescado
C 22:1 n-11	Cetoleico	22:1 $\Delta^{11}$	Ácido cis-11-docosenoico	Aceites de pescado
C 22:1 n-9	Erúcico	22:1 $\Delta^{13}$	Ácido cis-13-docosenoico	Aceite de colza

Los ácidos grasos poliinsaturados más frecuentes son los de las series  $\omega$  3 y 6, entre los que destacan el ácido linoleico (18:2  $\omega$  -6) y el ácido alfa-linolénico (18:3  $\omega$  -3) (Tabla 3). Ambos ácidos grasos son considerados esenciales, ya que nuestro organismo no puede sintetizarlos, y por eso se deben obtener mediante la dieta (3). Tienen un importante papel en el mantenimiento cardiovascular e inmunológico y en el proceso inflamatorio, además de proporcionar otros beneficios para la salud.

Tabla 3. Ácidos grasos poliinsaturados. Modificada de (3).

ESTRUCTURA	NOMBRE COMÚN	SISTEMA $\Delta$	NOMBRE SISTEMÁTICO	LOCALIZACIÓN
C 18:3 w-3	Alfa-linolénico	18:3 $\Delta^{9,12,15}$	Ácido cis,cis,cis-9,12,15-octadecatrienoico	Semillas de linaza, chía, lino Y nueces
C 20:5 w-3	Eicosapentaenoico	20:5 $\Delta^{5,8,11,14,17}$	Ácido todo cis-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico	Grasa de pescados y mariscos
C 22:6 w-3	Docohexaenoico	22:6 $\Delta^{4,7,10,13,16,19}$	Ácido todo cis-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico	Grasa de pescados y mariscos
C 18:2 w-6	Linoleico	18:2 $\Delta^{9,12}$	Ácido cis,cis-9,12-octadecadienoico	Aceites de semillas, frutos secos, cereales y huevos
C 18:3 w-6	Gammalinolénico	18:3 $\Delta^{6,9,12}$	Ácido cis,cis,cis-6,9,12-octadecatrienoico	Aceites de semillas de onagra, borraja y grosellas
C 20:4 w-6	Araquidónico	20:4 $\Delta^{5,8,11,14}$	Ácido todo cis-5,8,11,14-eicosatetraenoico	Aceites de semillas y cereales

A través de su metabolismo, mediante reacciones de desaturación y elongación, se sintetizan otros ácidos grasos de forma endógena, como el ácido araquidónico, Eicosapentaenoico (EPA) y Docohexaenoico (DHA). Las reacciones se inician a partir del extremo carboxilo, y para que se puedan dar, se necesitan vitaminas como la A, C, B6 y B3, y minerales como el Ca, Zn, Mg y Se.

A su vez, el metabolismo de los ácidos araquidónico, EPA y DHA, produce metabolitos con efectos antiinflamatorios y neuroprotectores, que son las prostaglandinas de las series 1 y 3 y otros compuestos como las resolvinas. Sin embargo, también se pueden formar metabolitos que ejercen efectos negativos, de carácter inflamatorio, promotores de necrosis y de ateromas, que corresponden con las prostaglandinas de la serie 2 (Figura 5) (4).

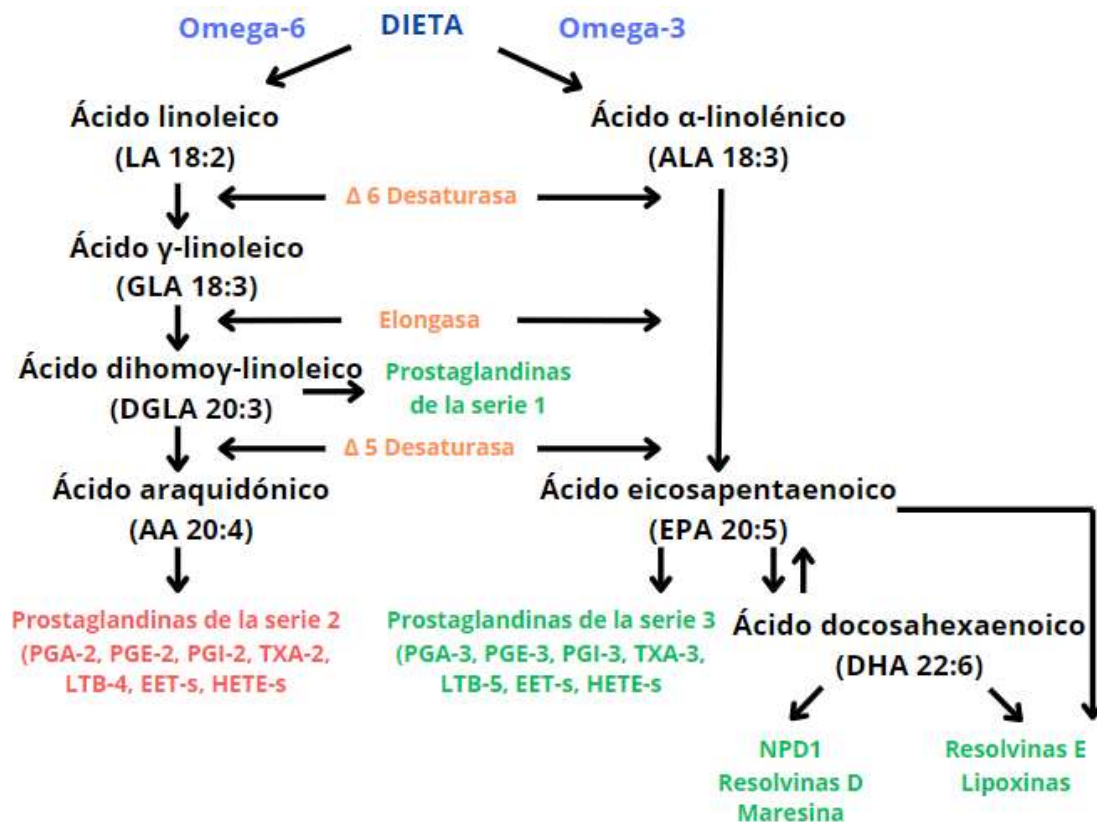


Figura 5. Metabolismo de los ácidos grasos esenciales. Modificada de (4).

Respecto a la longitud de su cadena hidrocarbonada, se clasifican en AG de cadena corta (4-6 carbonos), media (8-12 carbonos) y larga (14-22 carbonos).

Los ácidos grasos son biomoléculas que desempeñan funciones biológicas muy importantes, entre las que cabe destacar, su función estructural y la capacidad de modulación de las membranas biológicas. Estructural porque forman parte de los fosfolípidos contenidos en las membranas, y modulación, porque intervienen en la regulación de las vías de señalización intracelular, de la actividad de factores de transcripción, de la expresión genética y de la producción de mediadores lipídicos bioactivos (2).

Además, constituyen una importante fuente energética. Cuando el organismo requiere energía a partir de la grasa, se pone en marcha un complejo proceso de oxidación de los ácidos grasos almacenados en el tejido adiposo. Almacenados en forma de triglicéridos (TG), sufren un proceso de catabolismo, por un lado, el glicerol se utiliza en la síntesis de glucosa y TG y, por otro lado, los AG se metabolizan a través de la beta-oxidación a Acetil-CoA (5).



## **4.2 Transporte y oxidación mitocondrial de los ácidos grasos.**

- **Transporte de ácidos grasos a través de la membrana mitocondrial.**

La beta-oxidación de los ácidos grasos es una vía muy compleja, que tiene lugar en la matriz mitocondrial de las células de los tejidos que pueden catabolizar los AG para obtener energía en forma de ATP.

Los AG de cadena larga no son capaces de atravesar la membrana mitocondrial directamente, requieren una serie de transformaciones bioquímicas y transportadores concretos para acceder a la matriz mitocondrial. Al contrario que los AG de cadena media y corta (menos de 10-12 carbonos), que atraviesan la membrana mitocondrial sin necesidad de ser transformados ni transportados.

Con respecto a los AG de cadena larga, la primera modificación que sufren tiene lugar en la matriz celular, en ella se transforman en acilcarnitinas de cadena larga, a través de la acción de la carnitina palmitoil transferasa 1 (CPT1). Estas son transportadas al interior mitocondrial, mediante la enzima translocasa mitocondrial de carnitina-acilcarnitina (CACT). Una vez dentro de la matriz mitocondrial, las acilcarnitinas son convertidas nuevamente en ácidos grasos acil-CoA por la carnitina palmitoil transferasa 2 (CPT2) (Figura 6) (6).

- **Oxidación de ácidos grasos en la matriz mitocondrial.**

En el proceso de la  $\beta$ -oxidación los AG son descompuestos en unidades de dos carbonos, conocidas como acetil-CoA, mediante una serie de reacciones catalizadas por diferentes enzimas. Estas enzimas incluyen la acil-CoA deshidrogenasa, la enoyl-CoA hidratasa, la hidroxiacil-CoA deshidrogenasa y la beta-cetotiolasa (Figura 6). El acetil-CoA producido se introduce posteriormente en el ciclo de Krebs, también conocido como ciclo del ácido cítrico, donde es metabolizado para generar energía en forma de ATP mediante la respiración celular (6).

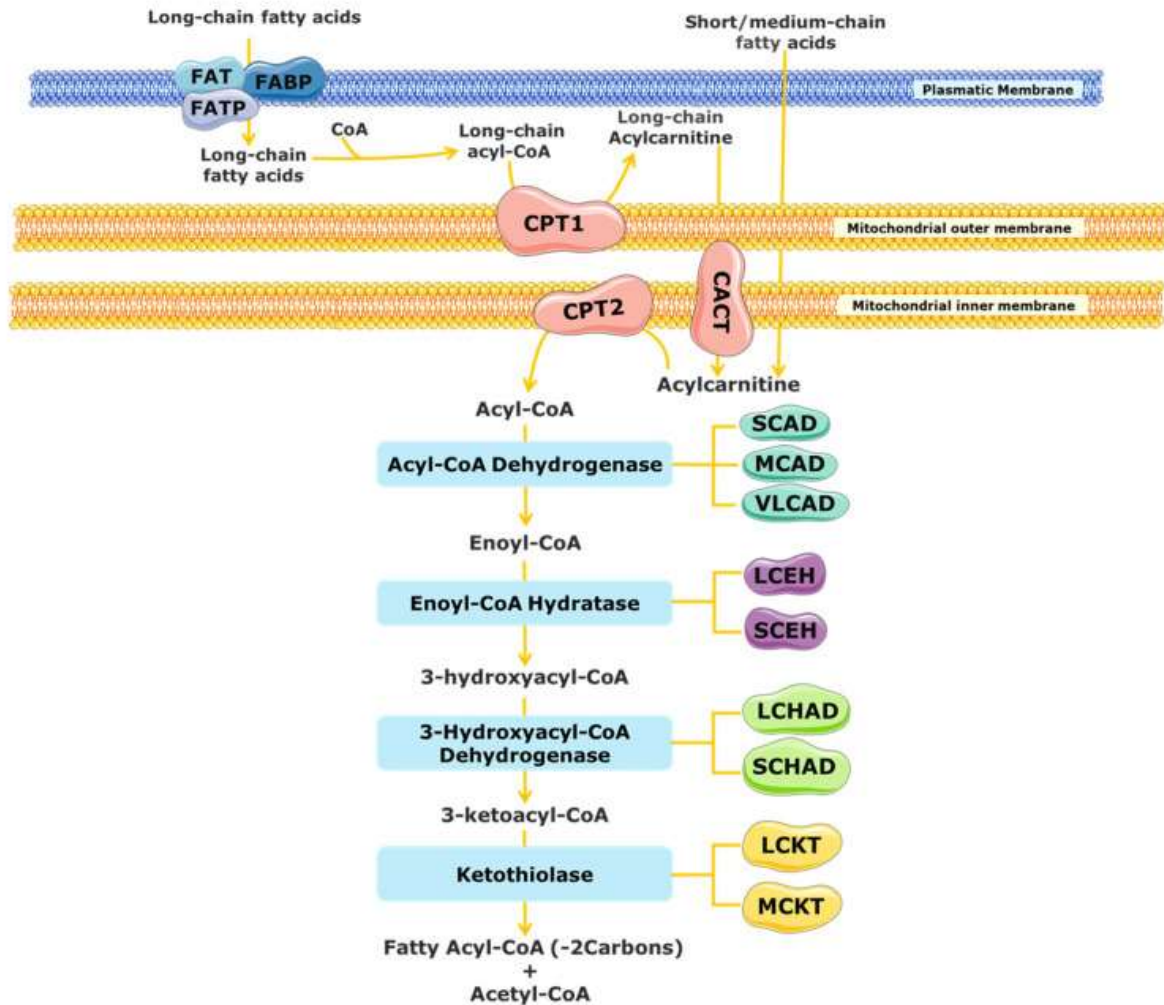


Figura 6. Esquema del transporte de los ácidos grasos y la ruta de la beta-oxidación en la matriz mitocondrial, incluyendo las principales isoformas de las enzimas que catalizan las cuatro reacciones enzimáticas (6).

La deficiencia de cualquiera de las proteínas o enzimas implicadas en su transporte u oxidación da lugar a lo que se conoce como “trastornos de oxidación de ácidos grasos” (FAODs).

## 5. DESARROLLO

### 5.1 Trastornos de la beta oxidación de los ácidos grasos (FAODs): genética y epidemiología.

Los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos (FAODs) son errores congénitos del metabolismo de tipo autosómico recesivo. En condiciones de alta demanda energética comprometen la producción de ATP a través de la vía de la  $\beta$ -oxidación de los AG, dando lugar a una deficiencia energética que tiene graves consecuencias (7).

Se trata de enfermedades poco comunes que pueden manifestarse por primera vez en cualquier etapa de la vida (1). Se estima una incidencia colectiva de 1/5.000 - 10.000 nacimientos, aunque la prevalencia individual es más variable (Tabla 4) (8).

Tabla 4. Genética de los trastornos de la oxidación de ácidos grasos (8).

Desorden	Gen	Prevalencia	Variantes de secuencia comunes
MCADD	<i>ACADM</i>	1:20.000	c.985A>G (p.K304E) en aproximadamente el 70% de los alelos mutantes en pacientes afectados del norte de Europa
VLCADD	<i>ACADVL</i>	De 1:42.500 a 1:120.000	variante leve o benigna del ADN (p.V283A)
LCHADD	<i>HADHA</i>	De 1:110.000 a 1:150.000	c.1528-G>C (p.E510Q)
TFPD	<i>HADHA</i> , <i>HADHB</i>	Raro	–
CPT1D	<i>CPT1A</i>	1:500,000	Fenotipo más suave c.1436C>T (p.P479L) en inuit, nativos de Alaska, Primeras Naciones canadienses y huteritas
CACTD	<i>SLC25A20</i>	Raro	En este de Asia (Japón, China, Vietnam) y región árabe
CPT2D	<i>CPT2</i>	Raro	p.S113L en el 60% de las presentaciones miopáticas de inicio tardío
CTD	<i>SLC22A5</i>	De 1:20.000 a 1:120.000	–
SCADD	<i>ACADS</i>	De 1:35.000 a 1:50.000	c.511C>T y c.625G>A en el 14% de la población normal
MADD	<i>ETFA</i> , <i>ETFB</i> , <i>ETFDH</i>	Raro	–
HADD	<i>HADH</i>	Raro	–

La deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD) y la deficiencia de hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD) son las causas más prevalentes de LC-FAOD. Por otro lado, la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD) es el FAOD de cadena media (MC-FAOD) más común, y suele darse a edades tempranas (1).

## **5.2 Presentación clínica y síntomas de los FAODs**

La presentación clínica varía en función de la deficiencia enzimática presente, y la sintomatología depende de la actividad enzimática residual. Cuanto menor es la actividad, más manifestaciones se producen, y, al contrario, cuanto más actividad menos sintomatología. Se pueden iniciar a cualquier edad, aunque suelen aparecer antes de los dos años, tras periodos de ayuno prolongado o situaciones de estrés metabólico. Cuando se evitan estas situaciones, las manifestaciones clínicas aparecen en etapas más tardías (9).

Los órganos y sistemas más afectados son aquellos que requieren una alta demanda de energética por parte de la oxidación de los AG, como el corazón, el hígado, el músculo esquelético y el sistema nervioso. También pueden verse afectados órganos como los riñones, pulmones y páncreas entre otros, y el sistema inmune (1).

Se debe sospechar la presencia de FAOD cuando se producen las siguientes manifestaciones clínicas (9,10):

1. **Manifestaciones musculares:** miopatía esquelética acompañada de hipotonía, dolor muscular generalizado, debilidad muscular y rabdomiólisis con mioglobinuria.
2. **Manifestaciones cardíacas:** cardiomiopatía dilatada o hipertrófica, arritmias, insuficiencia cardíaca y defectos en la conducción.
3. **Manifestaciones hepáticas:** hepatopatía, síndrome de Reye, hepatomegalia, colestasis, esteatohepatitis, insuficiencia hepática, cirrosis y encefalopatía hepática.
4. **Manifestaciones neurológicas:** polineuropatía periférica, somnolencia, letargia, coma, apnea/hiperventilación, retraso mental, convulsiones por la hipoglucemia, sordera neurosensorial, regresión neurológica y afecciones extrapiramidales.
5. **Manifestaciones digestivas:** dolor abdominal, vómitos, dificultades en la ingesta oral y diarrea.

6. **Manifestaciones pancreáticas:** insuficiencia pancreática exocrina.
7. **Manifestaciones renales:** tubulopatía, litiasis, poliquistosis y síndrome nefrótico.
8. **Manifestaciones oculares:** retinopatía pigmentaria, atrofia óptica, estrabismo y cataratas.
9. **Manifestaciones óseas:** alteraciones en la columna vertebral, fracturas producidas por crisis óseas, artritis, retracciones articulares y osteoporosis.
10. **Manifestaciones hematológicas:** Hemorragias y trombosis.
11. **Manifestaciones cutáneas:** Hiperqueratosis, fotosensibilidad, alopecia y nódulos subcutáneos.
12. **Manifestaciones endocrinas:** diabetes, hipotiroidismo e hipogonadismo.
13. **Manifestaciones respiratorias:** Neumopatía.

La sintomatología más común comprende hipoglucemia hipocetósica asociada al ayuno, miopatías, arritmias cardíacas (Tabla 5) (11). Asimismo, todas las formas de FAOD están vinculadas con un cierto grado de discapacidad intelectual. Las presentaciones clínicas más graves se dan en **recién nacidos**. Durante los primeros días o semanas de vida, es muy probable que se dé el desarrollo de miocardiopatías, hipoglucemia hipocetósica y disfunción hepática, síntomas que a menudo resultan mortales. Es imprescindible evitar ayunos prolongados o situaciones de estrés fisiológico (12). También pueden aparecer a lo largo de la **etapa infantil**, en forma de episodios intermitentes de letargo y vómitos, asociados con la presencia de enfermedades intercurrentes o ayunos prolongados. También se produce disfunción hepática, hipoglucemia hipocetósica y encefalopatía, e incluso la muerte súbita. Los FAODs de inicio tardío, que se dan en la **etapa adolescente y adulta**, se asocian a menudo con síntomas crónicos como hipotonía, intolerancia al ejercicio o disfunciones hepáticas. La aparición de estos síntomas se suele dar tras 48 h de ayuno o por estrés catabólico (8).

Otros síntomas más específicos que se pueden dar son la retinopatía y la neuropatía periférica, propios de la deficiencia de cadena larga de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa (LCHADD) (13).

Tabla 5. Sintomatología relacionada con el tipo de FAOD y la edad de aparición.  
Modificada de (13).

		SINTOMATOLOGÍA								
FAOD	EDAD DE APARICIÓN	Muerte súbita	Hepática	Muscular	Cardíaca	Ocular	Neurológica	Renal	Hipoglucemia hipocetósica	Hiperamonemia
<b>CACT</b>	<3 a.	X	X	X	X			X	X	X
<b>CPT I</b>	<3 a.		X					X	X	X
<b>CPT II</b>	<3 a.	X	X	X	X				X	X
	2-11 a.									
	>11 a.									
<b>CTD</b>	<3 a.	X	X	X	X				X	X
	2-11 a.									
	>11 a.									
<b>MCADD</b>	<3 a.	X	X		X (en adultos)				X	X
	2-11 a.									
	>11 a.									
<b>VLCADD</b>	<3 a.	X	X	X	X				X	
	2-11 a.									
	>11 a.									
<b>LCHADD</b>	<3 a.	X	X	X	X	X	X		X	
<b>TFP</b>	<3 a.	X	X	X	X	X	X		X	
	2-11 a.									
	>11 a.									

### **5.3 Diagnóstico de los FAODs**

Es de vital importancia el diagnóstico precoz de los FAODs por el riesgo de descompensaciones metabólicas que producen, que a menudo resultan mortales (13). La mayoría de los países han desarrollado programas de cribado neonatal conocidos como NewBorn Screening (NBS). Gracias a la implantación de estos programas, la tasa de detección de FAODs ha aumentado considerablemente, puesto que normalmente permite su diagnóstico antes de que se desarrolle la sintomatología clínica (14). A menudo no son útiles ya que alguna de las formas más graves de FAOD se desarrollan en la etapa neonatal a los pocos días de vida. Además, estos programas presentan altas tasas de falsos negativos y falsos positivos (10). Por este motivo es necesaria la realización de más pruebas que confirmen el diagnóstico (15).

Ante un cuadro clínico que sugiere la presencia de FAOD es necesario realizar una historia clínica completa antes de pautar un tratamiento específico. Las situaciones en las que se debe sospechar son las siguientes:

- Neonatos enfermos.
- Lactantes con una afectación general.
- Niños con alteraciones sin causa aparente o niños con alteraciones en los resultados de pruebas bioquímicas de forma inesperada.

Una vez analizados los antecedentes personales/familiares, obstétricos y los factores que normalmente inducen estrés metabólico, se realizan pruebas con muestras de sangre y orina, siguiendo un algoritmo de orientación diagnóstica (10) (Figura 7).

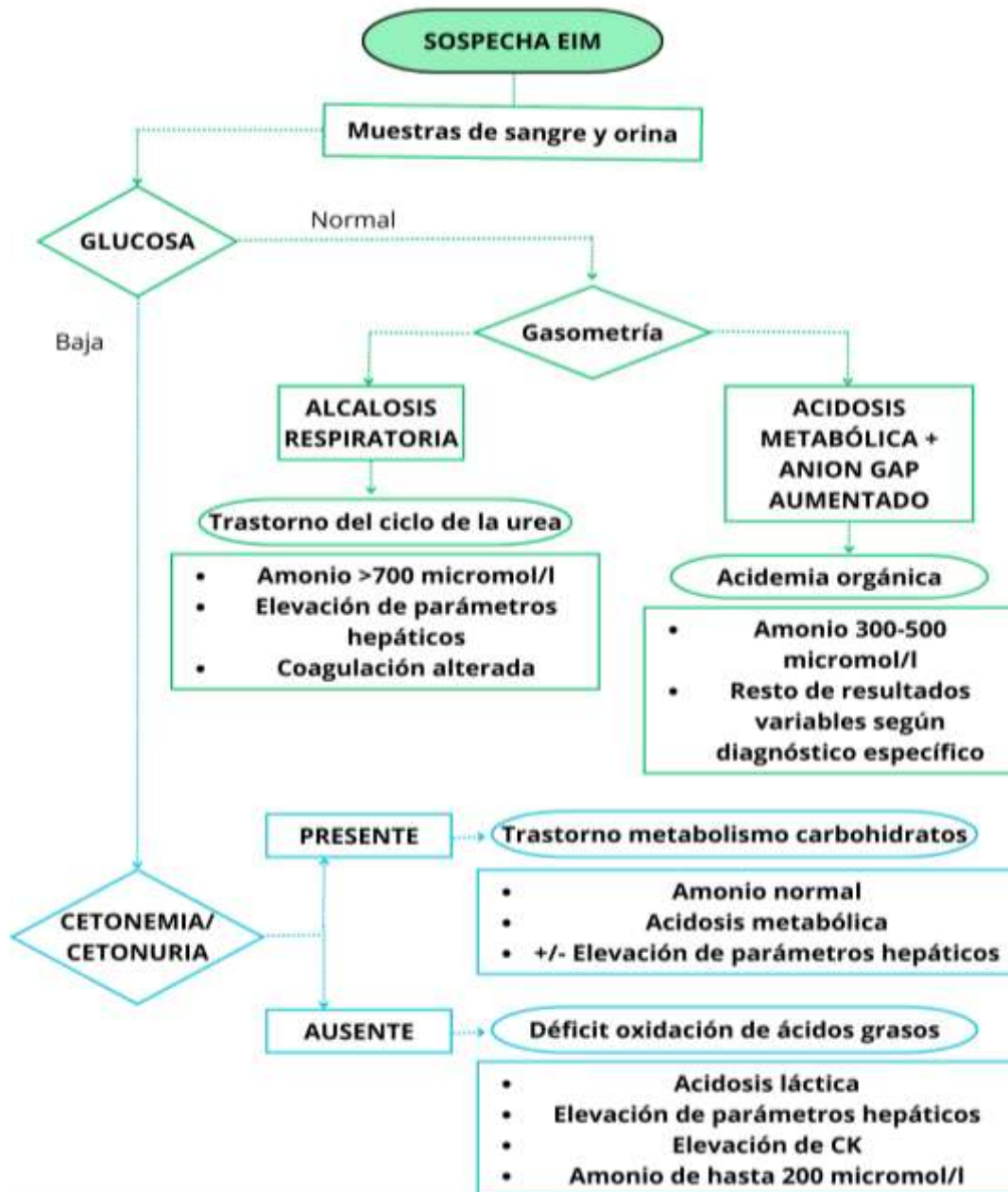


Figura 7. Algoritmo de orientación diagnóstica inicial de los EIM. Modificada de (10).

Asimismo, deben realizarse más pruebas complementarias como cultivos o análisis de sangre y orina para determinar el tratamiento más adecuado (Tabla 6) (10).



Tabla 6. Pruebas bioquímicas complementarias ante la sospecha de EIM.  
Modificada de (10).

ANÁLISIS SANGUÍNEO	ANÁLISIS DE ORINA	CULTIVOS
Equilibrio ácido-base con láctico	Olor y color	Hemocultivo
Hemograma	PH y cuerpos cetónicos	Urocultivo
Iones, enzimas hepáticas, bilirrubina, función renal, CPK, glucemia, cuerpos cetónicos y niveles de amonio. PCR y PCT.	Sustancias reductoras	Cultivo del foco infeccioso si existe
Ácido pirúvico, Vit. B12, homocisteína y ácido fólico.	Tóxicos	
Si hipoglucemia --> determinaciones hormonales: - Insulina - péptido C - Cortisol - GH - ACTH.	Análisis metabólico específico: - ácidos orgánicos - Aminoácidos - test sulfito oxidasa	
Análisis metabólico específico: - aminoácidos - acilcarnitinas.		
Estudio genético		

La muestra debe ser recogida durante una crisis aguda o después de un periodo de ayuno, ya que normalmente tras estos episodios los valores bioquímicos se normalizan (13). Si los parámetros analizados se encuentran alterados, es necesario confirmar su diagnóstico a través de un análisis de mutaciones genéticas para determinar su tipo y gravedad (16).

Actualmente se puede realizar un diagnóstico prenatal mediante el análisis de mutaciones genéticas, utilizando como muestra vellosidades coriónicas o una amniocentesis (14).

#### 5.4 El estrés oxidativo en la patogénesis de los FAODs

La afectación general no solo se da por la deficiencia energética producida, sino que, existen otros factores que también se relacionan con la patogénesis en los FAODs.

La acumulación de AG y sus metabolitos produce toxicidad a nivel tisular. Esta toxicidad hace que se inhiban los complejos de la cadena respiratoria, dando lugar a la reducción de las defensas antioxidantes por la disminución del glutatión disponible. Como resultado, aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que produce la alteración de la homeostasis del calcio celular y la liberación de moléculas como neurotoxinas. Todas estas variaciones producen inflamación, apoptosis o necrosis celular, que en última instancia dan lugar a una descompensación metabólica que puede ser mortal (Figura 8) (6, 7).

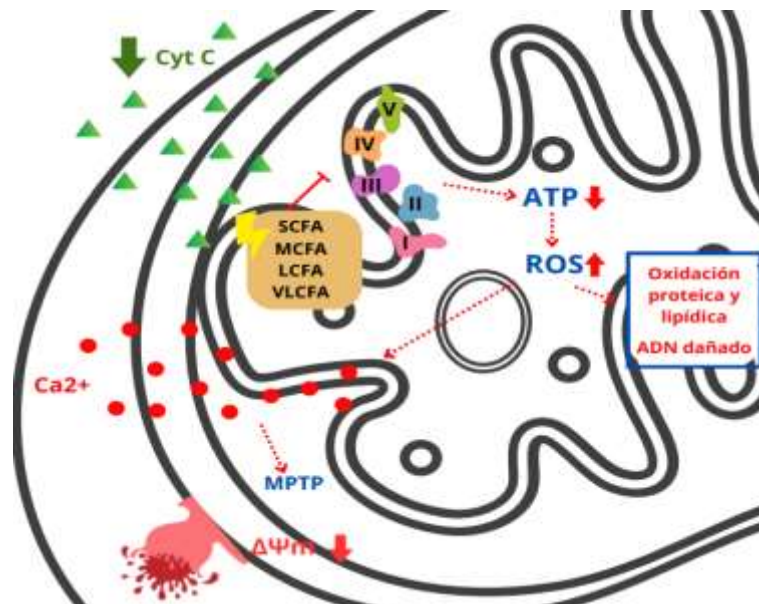


Figura 8. Disfunción mitocondrial en los trastornos de la beta-oxidación de los AG. Modificada de (7).

Dichas descompensaciones se pueden estudiar a través de análisis bioquímicos, puesto que las manifestaciones más comunes son hiperamonemia y/o acidosis láctica (17).

## **5.5 Tipos de FAODs: deficiencia enzimática y fisiopatología**

### **5.5.1 Trastornos del transporte de carnitina**

Los transportadores de carnitina se localizan en las membranas plasmáticas de tejidos que requieren una alta demanda energética, como el cardíaco, el hepático y el muscular. Son necesarios para el correcto transporte acilcarnitinas de cadena larga desde el plasma celular hacia la matriz mitocondrial. Estos transportadores son los siguientes: **CPT1, CPT2, CACT y CTD**. Su alteración conlleva graves consecuencias, tales como la oxidación defectuosa de los AG de cadena larga y su acumulación. La falta de energía que se produce hace que se reduzca de forma importante la glucosa plasmática disponible, produciendo un estado de hipoglucemia hipocetósica. El organismo pone en marcha la liberación de AG almacenados en los tejidos, pero dada la alteración enzimática, estos tampoco se metabolizan (12, 18). Además, como se ha mencionado anteriormente, la acumulación de los AG produce toxicidad tisular

En condiciones no patológicas, la carnitina no se cataboliza, solo puede sufrir reacciones que dan lugar a la formación de ésteres de carnitina. Una pequeña parte de estos se elimina a través de la orina, en cambio, la carnitina libre se filtra, y posteriormente se reabsorbe en los túbulos renales para volver a ser utilizada en el transporte de AG (19).

Las manifestaciones más comunes comprenden episodios recurrentes de hipoglucemia hipocetósica, elevación de transaminasas y hepatomegalia, que suelen aparecer en neonatos. En niños pueden darse miopatías graves, que afectan tanto a la musculatura esquelética como a la cardíaca, suponiendo el principal factor de riesgo de muerte súbita (20).

#### **5.5.1.1 Deficiencia de palmitoil transferasa tipo I (CPT1D)**

La deficiencia de la enzima carnitina palmitoil transferasa tipo I (CPT1D) es un trastorno poco frecuente. Su diagnóstico mediante NBS está disponible y, se caracteriza por niveles reducidos de acilcarnitinas de cadena larga a nivel intracelular y valores elevados de carnitina libre y acilada en plasma. Se confirma a través de pruebas que evalúan la actividad de CPT1 en fibroblastos, leucocitos o hepatocitos cultivados, o a través de pruebas genéticas moleculares.

La sintomatología comienza en la **infancia** y, se manifiesta a través de episodios de hipoglucemia hipocetósica inducida por el ayuno y disfunción hepática de rápida evolución, que dan lugar a un cuadro de insuficiencia sistémica

multiorgánica. La hipoglucemia se puede manifestar a través de síntomas como letargo, convulsiones, coma, epilepsia generalizada, retraso en el desarrollo psicomotor y hemiplejía, que pueden conducir a la muerte. Es raro que esta sintomatología se manifieste en neonatos. También puede darse hiperamonemia. La miopatía no es una manifestación típica ya que la actividad de CPT1 es normal en el músculo esquelético (8, 21).

#### **5.5.1.2 Deficiencia de palmitoil transferasa tipo II (CPT2D)**

La deficiencia de la enzima carnitina palmitoil transferasa tipo II (CPT2D) es más común que la CPT1D. Su diagnóstico también se realiza analizando los niveles de carnitina libre y acilada, el perfil de acilcarnitina en plasma y los ácidos orgánicos en orina. Asimismo, se puede realizar un análisis de la actividad de CPT2 en fibroblastos, aunque el diagnóstico definitivo es a través de pruebas genéticas. Puede presentarse a lo largo de la vida, y existen tres tipos diferentes de fenotipo: la forma miopática o adulta, la forma hepatocardiomuscular o infantil y la forma neonatal.

Generalmente, la CPT2D se manifiesta al final de la etapa de la **adolescencia**. El estrés metabólico prolongado; inducido por la práctica de ejercicio físico leve o moderado, ayuno, estrés, infecciones y exposición al frío, puede producir insuficiencia respiratoria, renal y hepática por la presencia de rhabdomiólisis, además de calambres musculares, rigidez muscular y mialgia (22). Durante la **etapa infantil** también puede darse intolerancia al ejercicio, pero no suele producir mioglobinuria, al contrario de lo que sucede en la etapa adolescente. La **forma neonatal** es poco común, sin embargo, es la más grave y mortal. Incluye síntomas neurológicos como, convulsiones, depresión de la conciencia e hipotonía con propiedades miopáticas y miocardiopatía, que dan lugar a una insuficiencia circulatoria. Muchos niños son diagnosticados prenatalmente por la presencia de malformaciones y lesiones cerebrales (22). En estas dos últimas etapas pueden darse otras manifestaciones como disfunción hepática e hipoglucemia hipocetósica (19).

#### **5.5.1.3 Deficiencia de carnitina translocasa (CACTD)**

La deficiencia de la enzima carnitina translocasa (CACTD) se diagnostica mediante los mismos valores analíticos que la CPT2D, al ser idéntico su patrón bioquímico, es necesario estudiar la actividad de la enzima CACT en fibroblastos y para la confirmación de su diagnóstico, realizar una prueba genética. En este caso también están disponibles los programas NBS.

La CACTD es un trastorno poco común, pero de rápida progresión. Suele aparecer en el período **neonatal** y su clínica es muy graves. Se producen episodios de hipoglucemia hipocetósica, que puede producir síntomas neurológicos como convulsiones y coma, dificultad respiratoria, arritmia, miocardiopatía, daño hepático e incluso puede llegar a producir la muerte súbita.

Puede iniciarse en una **etapa más tardía**, en la que el fenotipo es más leve por la presencia de actividad enzimática residual. La principal manifestación es hipoglucemia hipocetósica inducida por un ayuno prolongado o enfermedades intercurrentes (12, 18).

#### **5.5.1.4 Deficiencia en el transportador de carnitina (CTD)**

La deficiencia primaria sistémica de carnitina también se conoce como: deficiencia del transportador de cationes orgánicos 2 (OCTN2) o trastorno del transportador de carnitina (CTD). El transportador OCTN2 permite la reabsorción renal de carnitina y su transporte activo desde el plasma sanguíneo hacia las células. La deficiencia de este provoca que la carnitina no se reabsorba, ni entre en las células. Como consecuencia, los niveles intracelulares de carnitina disminuyen, y la carnitina plasmática libre y/o acilada se pierde a través de la orina. Por tanto, los AG de cadena larga no van a poder ser transportados hacia la matriz mitocondrial para llevar a cabo la  $\beta$ -oxidación (19).

La determinación de su diagnóstico se puede realizar mediante la evaluación de la absorción de carnitina por fibroblastos, aunque su confirmación se debe realizar a través de una prueba genética molecular. A través de las pruebas de cribado neonatal (NBS) se han detectado falsos negativos en recién nacidos con niveles bajos de carnitina libre, cuyas madres también presentan niveles bajos de carnitina libre. Madres que no han sido diagnosticadas de deficiencia de MCAD o deficiencia en el transportador de carnitina, y, por tanto, no se sospecha la deficiencia enzimática en el neonato (23).

La CTD puede manifestarse en cualquier etapa de la vida, desde la infancia hasta la etapa adulta. En **neonatos** la principal manifestación clínica que se da es hipoglucemia hipocetósica, que frecuentemente conduce a la muerte súbita. En la edad **infantil** se producen manifestaciones cardiacas como: miocardiopatía esquelética crónica o aguda, arritmias auriculares, hipertrofia ventricular. Normalmente se acompaña de una descompensación metabólica aguda. En **adultos** también se puede producir hipoglucemia hipocetósica, relacionada con una situación de ayuno o estrés. El resto de las manifestaciones son de tipo muscular: hipotonía, miopatía e intolerancia al ejercicio.

Existe otro tipo de CTD cuya etiología no es innata, esta es la deficiencia sistémica secundaria de carnitina. Puede darse por la falta de ingesta dietética, en veganos estrictos, pacientes con nutrición parenteral total prolongada sin suplementos de carnitina, etc. (24).

## **5.6 Trastornos de la beta oxidación de los ácidos grasos de cadena media y larga.**

### **5.6.1 Deficiencia de Acil CoA DH de Ac. Grasos de cadena media (MCADD)**

La deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de AG de cadena media (MCADD), es uno de los errores congénitos del metabolismo de los AG más comunes, y se caracteriza por la incapacidad del organismo para catabolizar los AG de cadena media. La sintomatología puede aparecer a cualquier edad. Existe un fenotipo asintomático, que no desarrolla la clínica hasta la etapa infantil o la adulta, y un fenotipo severo, que aparece en la etapa neonatal o en la primera infancia.

En el fenotipo severo, es común el desarrollo de episodios de descompensación metabólica en momentos en los que la demanda energética es mayor, como el transcurso de enfermedades intercurrentes, ayuno prolongado, ejercicio físico moderado, estrés fisiológico e intervenciones quirúrgicas. Durante estos episodios, se desarrolla hipoglucemia hipocetósica, que puede manifestarse a través de vómitos, letargo y convulsiones, incluso puede producir el coma o la muerte súbita. También puede desarrollarse acidosis metabólica y acidemia láctica por la acumulación de lactato (7, 24) y disfunción hepática. Es importante diferenciar la disfunción hepática secundaria a MCADD, del síndrome de Reye, dado que su presentación clínica es similar. Además, durante la primera infancia pueden aparecer síntomas musculares, como mialgia, y neurológicos, que se reflejan a través de un cierto grado de discapacidad intelectual.

Las manifestaciones clínicas que se producen en el fenotipo asintomático se dan en situaciones de estrés fisiológico, ayuno prolongado o por la práctica de ejercicio aeróbico. Las más comunes son hipotonía, intolerancia al ejercicio, mioglobinuria y diferentes grados de rabdomiólisis (25).

Su diagnóstico se puede realizar a través de los programas NBS, aunque es necesario confirmarlo a través de pruebas de laboratorio o pruebas genéticas moleculares. Los informes que reflejan los resultados de NBS, confirman que las personas diagnosticadas y tratadas antes de la aparición de la sintomatología, tienen

menos probabilidad de sufrir descompensaciones metabólicas y/o complicaciones graves. Sin embargo, en las formas neonatales más graves, las manifestaciones clínicas aparecen en los primeros días de vida, por lo que muchas veces resulta imposible obtener los resultados antes de que suceda (23). Es importante comprobar si toma de medicamentos y/o suplementos que contienen valproato, y también de aceites que contienen AG de cadena media (MCT), ya que estos compuestos pueden elevar las especies de cadena media y reflejar una situación irreal (24).

### **5.6.2 Deficiencia de Acil CoA DH de Ac. Grasos de cadena muy larga (VLCADD)**

La deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de AG de cadena muy larga es otro de los errores innatos del metabolismo de los AG más comunes. Esta enzima es la encargada de catalizar en el interior mitocondrial la primera reacción de la beta-oxidación de los AG de cadena larga, que es la deshidrogenación de ésteres de Acil-CoA (7). Las principales manifestaciones clínicas suelen musculares y cardíacas, aunque el fenotipo es bastante heterogéneo. Pueden aparecer a cualquier edad.

Los síntomas más severos aparecen de forma temprana en la **primera infancia**, y los más comunes son hipoglucemia hipocetósica e hiperamonemia. Hasta finales de la primera infancia o principios de la **etapa infantil**, no se dan síntomas musculares, como rabdomiólisis recurrente, intolerancia al ejercicio, debilidad muscular y mioglobinuria. Las manifestaciones cardíacas pueden presentarse a cualquier edad por factores como ayuno prolongado o estrés fisiológico. Es habitual que en la **etapa neonatal** se produzcan arritmias y miocardiopatías, especialmente miocardiopatías dilatadas idiopáticas, que pueden ser asintomáticas o derivar en una insuficiencia cardíaca congestiva. La miocardiopatía hipertrófica es una manifestación mucho más grave y mortal, que a menudo produce lo que se conoce como síndrome de muerte súbita del lactante (26, 27).

La mayoría de los casos se detectan a través de los programas NBS, a excepción de aquellos que no desarrollan síntomas hasta la etapa adulta. Es importante que el perfil de acilcarnitinas se analice en el momento que se produce una crisis aguda, ya que después de la misma los valores se normalizan. Al igual que MCADD, los pacientes asintomáticos diagnosticados de VLCADD presentan un mejor pronóstico, dado que se pueden tomar medidas preventivas como evitar periodos de ayuno o situaciones de estrés (28). También se diagnostican a través de pruebas de laboratorio mediante muestras de sangre y orina.

### **5.6.3 Deficiencia de Acil CoA de Ac. Grasos de cadena larga (LCHADD) y deficiencia de la proteína trifuncional (TFPD)**

La proteína trifuncional (TFP) está compuesta por cuatro subunidades alfa y cuatro subunidades beta. Cataliza tres de las reacciones que se dan durante la beta-oxidación de los AG, en las que actúa la 3-hidroxiacil CoA-deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), la enoíl CoA-hidratasa de cadena larga (LCEH) y la tiolasa de cadena larga (LCKT) (29). Ambas deficiencias se caracterizan por la presencia de manifestaciones clínicas propias de los LC-FAOD, como hipoglucemia hipocetósica, miocardiopatías y miopatía. También se pueden dar otras como disfunción hepática, neuropatía y retinopatía progresivas, y muerte súbita (30).

Al igual que la VLCAD, en la LCHADD la sintomatología muscular aparece en etapas tardías, no en la etapa neonatal. Un alto porcentaje de pacientes diagnosticados que sobreviven a esta etapa, desarrollan miopatías esqueléticas con o sin rabdomiólisis recurrente. Sucede lo mismo con el desarrollo de la neuropatía periférica y la retinopatía pigmentaria progresiva (14). En el caso de la TFPD, los síntomas tempranos son similares a los de la LCHADD, aunque a menudo más severos y/o letales, en cambio el desarrollo de la retinopatía en etapas tardías es más leve (27).

Es importante que las mujeres embarazadas se sometan a un examen exhaustivo cuando desarrollan hígado graso o el síndrome HELLP (hemólisis, aumento de las enzimas hepáticas y plaquetas bajas), puesto que son indicadores de la presencia de LCHADD y TFPD en el feto. Gracias al tratamiento precoz, la morbimortalidad se reduce considerablemente. El diagnóstico se puede realizar a través del perfil de acilcarnitinas, concretamente a través del aumento de la acilcarnitina C16-OH, que es el marcador primario. Aunque normalmente se analizan muestras de sangre y orina, y se confirma mediante una prueba genética molecular o una prueba enzimática con fibroblastos (28).

### **5.7 Manejo nutricional (adultos, infantil: fórmulas pediátricas)**

El manejo nutricional de los FAODs es de vital importancia para evitar en la medida de lo posible episodios de descompensación metabólica. No siempre se realiza de la misma forma, sino que varía según la sintomatología de la persona y factores como la edad y el sexo (Tabla 7).



Tabla 7. Tratamiento dietético de los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos. Modificada de (9).

ENFERMEDAD	DIETA Y MEDIDAS PREVENTIVAS
<b>CTD</b>	Normal, evitar catabolismo. Régimen de emergencia.
<b>CPT1</b>	Normal, en casos severos MCT. Régimen de emergencia.
<b>CACT</b>	Dieta estricta: lípidos 20-30% del VCT; LCT>10%; MCT 15-20%; AGE 4% Mantener toma (s) nocturna (s). Almidón de maíz en >1 año. Régimen de emergencia. Suplementos antes del ejercicio.
<b>CPT2 VLCADD</b>	Fenotipo grave: dieta estricta lípidos 25-30% del VCT; LCT>10%; MCT 15-20%; AGE 4%. Mantener toma (s) nocturna (s). Almidón de maíz en >1 año. Régimen de emergencia. Suplementos antes del ejercicio. Asintomáticos en el momento del cribado: dieta restringida en LCT. Mitad de los aportes de grasa con fórmula a base de MCT y la mitad en forma de lactancia materna. Resto de recomendaciones igual que en las formas graves. Fenotipo miopático: dieta hipograsa o normal; régimen de emergencia. Suplementos antes del ejercicio. Normal tolerancia al ayuno nocturno, evitar ayunos prolongados.
<b>TFP LCHADD LKAT</b>	Dieta estricta: lípidos 25-30% del VCT; LCT <10%; MCT 15-20%; AGE 4%. Valorar DHA para prevenir retinopatía. Mantener toma (s) nocturna (s). Almidón de maíz en >1 año. Régimen de emergencia. Profilaxis antes del ejercicio.
<b>MCADD</b>	Dieta normal exenta en MCT y aceite de coco. Mantener toma nocturna, los 2 primeros años. Valorar almidón de maíz en > 1 año. Régimen de emergencia.
<b>SCADD</b>	Dieta normal
<b>SCHADD</b>	Dieta normal.
<b>MADD</b>	Hipograsa y algo restringido en proteínas. Mantener toma (s) nocturna (s). Almidón de maíz en >1 año. Régimen de emergencia. Suplementos antes del ejercicio.

Si la situación es **estable pero sintomática**, el aporte calórico debe ser suficiente para que los AG no se utilicen como fuente principal de energía. Las medidas dietéticas de mantenimiento se centran en evitar periodos de ayuno prolongado y esfuerzos intensos, y reducir el aporte graso de la dieta a expensas del aumento del aporte de carbohidratos, siempre debe haber un aporte mínimo de AG esenciales. El aporte de linoleico y linolénico debe ser 3-4 % y 0,51 % del VCT, respectivamente. Se recomiendan los aceites de soja, nuez, linaza y cártamo por su contenido en los mismos. Generalmente el porcentaje de grasa de la dieta debe ser menos del 30% del VCT. Respecto a los periodos de ayuno nocturno, es importante ingerir de forma previa hidratos de carbono complejos para mantener la glucemia estable (Tabla 7) (9). Por el día se recomienda tomar alimentos de forma frecuente para que la glucosa esté disponible de forma continua.

Tabla 8. Periodos de ayuno en situación metabólica estable. Modificada de (9).

EDAD	HORAS DE AYUNO NOCTURNO
Neonatos	3
< 6 meses	4
6-12 meses	6-8
> 1 año	8-10

El tratamiento dietético de los trastornos del transporte de carnitina (CPT1, CPT2, CACT y CTD) y de las deficiencias de cadena larga (VLCADD, LCHADD/TFPD) consiste en reducir el aporte de AG de cadena larga al 10% del VCT De forma que se cubran las necesidades mínimas de AG esenciales y no se generen compuestos tóxicos. Para evitar que los AG de cadena larga se metabolicen, la dieta debe estar suplementada con triglicéridos de cadena media (MCT), cubriendo un 10-20% (MCT + LCT = 20-30% del VCT (9). También se pueden tomar otros suplementos para optimizar la función de la cadena respiratoria, como la Coenzima Q, niacina y tiamina. En caso de deficiencia primaria de carnitina, a veces se suplementa la misma para favorecer el transporte y el uso de los AG, y así evitar su acumulación, aunque existe controversia sobre su utilización (17). Se debe pautar en función de los niveles plasmáticos para evitar su exceso.

Los alimentos que se deben evitar son aquellos con alto contenido graso, como pescados azules, embutidos, lácteos enteros, fritos, bollería industrial, frutos secos, etc. (Anexo 1).

Respecto al tratamiento dietético en las deficiencias de cadena media y corta, se aconseja evitar periodos de ayuno durante los primeros meses de vida y realizar comidas frecuentes. En la dieta se deben evitar los alimentos con MCT (aceites,

pescados, mariscos, etc.) y las fórmulas infantiles suplementadas con MCT. Existen fórmulas modulares sin MCT que si están indicadas en este tipo de deficiencias.

El tratamiento dietético en **situaciones de estrés metabólico** es diferente, todas las medidas están dirigidas a evitar episodios de descompensación metabólica. Todos los pacientes diagnosticados de FAOD deben tener regímenes de emergencia actualizados para actuar ante infecciones, ejercicios intensos, periodos de ayuno o descompensaciones agudas. En el caso de padecer una infección intercurrente se debe aumentar la frecuencia y la cantidad de carbohidratos en las comidas (Anexos 2 y 3), para que el aporte de glucosa sea continuo. Al igual que en situaciones estables, el aporte de MCT en LC-FAODs es necesario. Respecto a la práctica de ejercicio físico, si es intenso y prolongado, en los LC-FAODs es necesaria la suplementación previa con MCT. En los de cadena media y corta se recomienda ingerir previamente hidratos de carbono (9).

Cuando ya se ha producido el **episodio de descompensación metabólica**, es necesario el tratamiento hospitalario (Anexo 4). Aunque no se manifieste la hipoglucemia, inicialmente se debe administrar glucosa oral y/o intravenosa para evitar el proceso de lipólisis y evitar el daño celular, junto con insulina y electrolitos para mantener el equilibrio iónico, todo ello acompañado de una buena hidratación. El ritmo de perfusión depende de la edad, el sexo, la actividad enzimática residual y el nivel de estrés. Si se tolera se pueden administrar polímeros de glucosa (24, 9). Si se da hiperamonemia severa se debe tratar con N-carbamilglutamato, y si se dan alteraciones hepáticas o hematológicas se puede tomar vitamina K. En los FAODs de cadena larga se debe suspender la toma de carnitina por la producción de acilcarnitinas tóxicas, en los de cadena media y corta no es necesario. La suplementación con MCT no tiene que suspenderse, es necesaria (9).

El porcentaje de grasa de las dietas para niños con LC-FAOD es mucho mayor en comparación al de los adultos, siendo un 40-45% del VCT. Un 10% debe provenir LCT o AG esenciales. Los lactantes asintomáticos o con enfermedad leve no tienen por qué suspender la lactancia, aunque se puede valorar utilizar fórmulas infantiles suplementadas con MCT o complementar la leche materna con fórmulas metabólicas. Al finalizar la lactancia se deben incluir aceites ricos en AG esenciales en todas las comidas y antes de realizar ejercicio. De forma próxima a la etapa adulta se debe ir disminuyendo el porcentaje de grasa de la dieta, hasta el 30-35% del VCT, en cambio el aporte de LCT puede aumentar en un 20% (27).

## **5.8 Otras terapias**

Durante los últimos años se han realizado numerosos estudios sobre el efecto de la triheptanoína en los FAODs. Se trata de un triglicérido sintético formado por siete carbonos y diseñado para proporcionar AG de cadena impar como fuente de energía en personas con LC-FAOD. En estos estudios se han demostrado numerosos beneficios relacionados con las manifestaciones musculares y cardíacas. Las hipoglucemias, miocardiopatías y los episodios de rhabdomiólisis tras la práctica de ejercicio disminuyen, así como los periodos de hospitalización durante las descompensaciones metabólicas (9, 27). Los efectos secundarios son similares a los de la suplementación con MCT, en ambos casos son gastrointestinales (31).

Se ha demostrado que la distribución de macronutrientes en la dieta es muy importante para el manejo de los LC-FAOD. La ingesta de proteínas en un porcentaje superior o igual al 25% VCT, supone un importante beneficio respecto a los valores bioquímicos y de composición corporal. Aumenta los niveles plasmáticos de acilcarnitinas de cadena corta, reduce la acumulación de lípidos intrahepáticos y mantiene constante la masa magra corporal (31).

En pacientes con LCHADD/TFPD incluyendo LCHAD se recomienda la administración de DHA (DHA-Basic de Casen-Fleet) en dosis de 65 mg/día en niños (<20 kg) y de 130 mg/día (>20 kg).

En los casos de MADD de inicio tardío se recomienda la ingesta de riboflavina a dosis de 100-300 mg/día. También se ha visto que la utilización de cuerpos cetónicos mejora la clínica, los valores bioquímicos y los síntomas neurológicos (9)

Existen otras terapias en desarrollo como los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR), relacionados con procesos metabólicos como la homeostasis de la glucosa, la movilización y oxidación de AG y la cadena transportadora de electrones (27). También se han realizado numerosos estudios con benzofibratos, pero no se han obtenido resultados concluyentes.

## **6. CONCLUSIONES**

Los FAODs son un grupo heterogéneo de alteraciones metabólicas hereditarias, que producen numerosas manifestaciones y/o complicaciones que a menudo ponen en riesgo la vida de los pacientes.

La implantación de los programas NBS ha aumentado considerablemente el número de pacientes diagnosticados, sin embargo, en algunos casos, no resultan muy fiables.

El diagnóstico de los FAODs debe realizarse a través de algoritmos diagnósticos establecidos y confirmarse mediante pruebas genéticas moleculares.

La reducción del aporte de AG en la dieta y el aporte de hidratos de carbono de forma regular son dos de las medidas principales.

Por este motivo es de vital importancia el manejo nutricional de este grupo de alteraciones, solo mediante terapias dietéticas y medidas preventivas se consigue reducir la morbimortalidad.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Merritt JL, MacLeod E, Jurecka A, Hainline B. Clinical manifestations and management of fatty acid oxidation disorders. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Feb 8];21(4):479. Available from: </pmc/articles/PMC7560910/>
2. Calder PC. Functional Roles of Fatty Acids and Their Effects on Human Health. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* [Internet]. 2015 Sep 21 [cited 2024 Mar 6];39(1 Suppl):18S-32S. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26177664/>
3. ACIDOS GRASOS [Internet]. [cited 2024 Mar 18]. Available from: <https://milksci.unizar.es/bioquimica/temas/lipidos/acidosgrasos.html>
4. Redruello-Requejo M, Samaniego-Vaesken M de L, Puga AM, Montero-Bravo A, Ruperto M, Rodríguez-Alonso P, et al. Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acid Intakes, Determinants and Dietary Sources in the Spanish Population: Findings from the ANIBES Study. *Nutrients* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Jun 11];15(3). Available from: </pmc/articles/PMC9920307/>
5. Generalidades sobre los trastornos del metabolismo de los ácidos grasos y el glicerol - Pediatría - Manual MSD versión para profesionales [Internet]. [cited 2024 Mar 19]. Available from: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/pediatr%C3%ADa/trastornos-hereditarios-del-metabolismo/generalidades-sobre-los-trastornos-del-metabolismo-de-los-%C3%A1cidos-grasos-y-el-glicerol>
6. Guerra IMS, Ferreira HB, Melo T, Rocha H, Moreira S, Diogo L, et al. Mitochondrial Fatty Acid  $\beta$ -Oxidation Disorders: From Disease to Lipidomic Studies—A Critical Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Mar 15];23(22):13933. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/22/13933/htm>
7. Ribas GS, Vargas CR. Evidence that Oxidative Disbalance and Mitochondrial Dysfunction are Involved in the Pathophysiology of Fatty Acid Oxidation Disorders. *Cell Mol Neurobiol* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 May 10];42(3):521–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32876899/>
8. Il JLM, Norris M, Kanungo S. Fatty acid oxidation disorders. *Ann Transl Med* [Internet]. 2018 Apr [cited 2024 Apr 29];6(24):473–473. Available from: <https://atm.amegroups.org/article/view/22364/html>
9. La AECOM publica una revisión de los Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los Errores Congénitos del Metabolismo (ECM) | Guía metabólica [Internet]. [cited 2024 Jun 12]. Available from: <https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/noticia/aecom-publica-revision-protocolos-diagnostico-tratamiento-errores-congenitos-metabolismo-ecm>
10. Errores innatos del metabolismo - Manuales Clínicos [Internet]. [cited 2024 Jun 12]. Available from: <https://manualclinico.hospitaluvrocio.es/urgencias-de-pediatria/endocrinologia-y-metabolismo/errores-innatos-del-metabolismo-2/>

11. Houten SM, Violante S, Ventura F V., Wanders RJA. The Biochemistry and Physiology of Mitochondrial Fatty Acid  $\beta$ -Oxidation and Its Genetic Disorders. *Annu Rev Physiol* [Internet]. 2016 Feb 10 [cited 2024 Mar 7];78:23–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26474213/>
12. Knottnerus SJG, Bleeker JC, Wüst RCI, Ferdinandusse S, IJlst L, Wijburg FA, et al. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2024 May 11];19(1):93. Available from: </pmc/articles/PMC6208583/>
13. Vianey-Saban C, Fouilhoux A, Vockley J, Acquaviva-Bourdain C, Guffon N. Improving diagnosis of mitochondrial fatty-acid oxidation disorders. *European Journal of Human Genetics* 2023 31:3 [Internet]. 2023 Jan 5 [cited 2024 May 7];31(3):265–72. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41431-022-01260-1>
14. Vianey-Saban C, Guffon N, Fouilhoux A, Acquaviva C. Fifty years of research on mitochondrial fatty acid oxidation disorders: The remaining challenges. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2024 May 20];46(5):848–73. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jimd.12664>
15. Marsden D, Bedrosian CL, Vockley J. Impact of newborn screening on the reported incidence and clinical outcomes associated with medium- and long-chain fatty acid oxidation disorders. *Genetics in Medicine* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2024 May 3];23(5):816. Available from: </pmc/articles/PMC8105167/>
16. Vishwanath VA. Fatty Acid Beta-Oxidation Disorders: A Brief Review. *Ann Neurosci* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2024 May 10];23(1):51. Available from: </pmc/articles/PMC4934411/>
17. Solares I, Heredia-Mena C, Castelbón FJ, Jericó D, Córdoba KM, Fontanellas A, et al. Diagnosis and Management of Inborn Errors of Metabolism in Adult Patients in the Emergency Department. *Diagnostics* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2024 Jun 11];11(11). Available from: </pmc/articles/PMC8621113/>
18. Almannai M, Alfadhel M, El-Hattab AW. Carnitine Inborn Errors of Metabolism. *Molecules* [Internet]. 2019 Sep 6 [cited 2024 May 12];24(18). Available from: </pmc/articles/PMC6766900/>
19. Castillo E, Medina D, Schoenmann N. Myopathic Carnitine Palmitoyltransferase II (CPT II) Deficiency: A Rare Cause of Acute Kidney Injury and Cardiomyopathy. *Cureus* [Internet]. 2023 Oct 6 [cited 2024 May 18];15(10). Available from: </pmc/articles/PMC10625795/>
20. Baker JJ, Burton BK. Diagnosis and Clinical Management of Long-chain Fatty-acid Oxidation Disorders: A Review. *TouchREVIEWS in endocrinology* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2024 Mar 19];17(2):108–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35118456/>
21. Ercal B, Crawford PA. Ketone Body Metabolism in the Neonate. *Fetal and Neonatal Physiology, 2-Volume Set*. 2017 Jan 1;370-379.e4.

22. Wilmot I, Jefferies JL, Ryan TD. Dilated Cardiomyopathy and Cardioskeletal Involvement. *Cardioskeletal Myopathies in Children and Young Adults*. 2017;85–111.
23. J Lawrence Merritt 2nd, Chang JJ. Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. *GeneReviews*<sup>®</sup> [Internet]. 2019 Jun 27 [cited 2024 May 28]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1424/>
24. El-Gharbawy A, Vockley J. Defects of Fatty Acid Oxidation and the Carnitine Shuttle System.
25. Merritt JL, MacLeod E, Jurecka A, Hainline B. Clinical manifestations and management of fatty acid oxidation disorders. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Mar 19];21(4):479. Available from: </pmc/articles/PMC7560910/>
26. The Challenges in Long-Chain Fatty Acid Oxidation Disorders: Unmet Needs of Treatment and Management › Long-Chain Fatty Acid Oxidation Disorders and Current Management Strategies › Long-Chain Fatty Acid Oxidation Disorders: Managed Care and Specialty Pharmacy Implications › CE Sample Posttest. 2020 [cited 2024 Jun 2]; Available from: [www.ajmc.com/ce](http://www.ajmc.com/ce)
27. Vockley J. Long-chain fatty acid oxidation disorders and current management strategies. *Am J Manag Care* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 Mar 7];26(7 Suppl):S147–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32840329/>
28. gil ortega JÁ Cocho Merinero MeD, Gil ortega CoordinaDorEs José Ángel cocho Begoña Merinero D, Edición <sup>a</sup>. *ErrorEs Congénitos del*.
29. Orphanet: Deficiencia de proteína trifuncional mitocondrial [Internet]. [cited 2024 Jun 9]. Available from: <https://www.orpha.net/es/disease/detail/746>
30. Tucci S. An Altered Sphingolipid Profile as a Risk Factor for Progressive Neurodegeneration in Long-Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Deficiency (LCHADD). *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 1;23(13).
31. Baker JJ, Burton BK. Diagnosis and Clinical Management of Long-chain Fatty-acid Oxidation Disorders: A Review. *TouchREVIEWS in endocrinology* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2024 Mar 7];17(2):108–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35118456/>



## 8. ANEXOS

### Anexo 1. Alimentos recomendados y prohibidos en los trastornos de la b-oxidación de ácidos grasos de cadena larga y muy larga.

	Alimentos recomendados	Alimentos limitados o con moderación	Alimentos desaconsejados
<b>Carnes y aves</b>	Pollo y pavo sin piel. Conejo, ternera. Codorniz, perdiz. Caballo	Jamón serrano sin tocino. Jamón cocido (no de York) o lacón. Salchichas de pollo o ternera. Caza. Vaca, buey, cerdo, cordero y cabrito bien limpio de grasa. Fiambre de pavo o pollo (90% sin grasa)	Embutidos (salamí, mortadela, salchichón, chorizo, butifarra, sobrasada...). Hamburguesas comerciales. Salchichas, morcillas. Paté. Vísceras (riñones, callos, mollejas, sesos, hígado...). Pato, ganso, gallina. Vaca, buey, cordero, cerdo y cabrito con grasa
<b>Pescados y mariscos</b>	Blanco (merluza, lenguado, gallo, mero, bacalao, emperador, dorada, salmónete, rape, pescadilla, trucha...). Mariscos (almejas, cangrejo, calamares, sepia, caracoles, cigalas, congrio, gambas, langosta, langostino, mejillones, ostras, pulpos)	Azul (bonito, atún, caballa, salmón, boquerón, sardina, chicharro...). Marisco (anchoas)	Pescado azul en conserva. Huevas de pescado. Caviar. Marisco (anguilas)
<b>Azúcares</b>	Azúcar, miel, caramelos de azúcar, mermeladas, frutas en almíbar, sorbetes, polos, compota, dulce de membrillo, gomas de frutas, repostería casera realizada con leche desnatada	Cacao en polvo con azúcar e instantáneo	Pastelería y bollería industrial. Chocolate. Dulces navideños. Postres que contengan leche entera, huevo, nata o mantequilla. Cacao en polvo sin azúcar a la taza
<b>Huevos</b>	Clara de huevo	Huevo entero	
<b>Aceites y grasas</b>	Ketchup	Aceite de oliva, girasol, maíz, soja (conociendo con exactitud la cantidad que le está permitida). Mostaza. Bechamel. Salsa de tomate en conserva	Mantequilla, manteca, margarina, panceta, sebo, tocino, bacón, aceite de palma y coco. Mayonesa
<b>Bebidas</b>	Agua mineral, zumos de frutas, infusiones, bebidas refrescantes		
<b>Frutos secos</b>	Castañas, dátiles		Coco. Cacahuètes, almendras, avellanas, nueces, pistacho. Pipas de girasol
<b>Varios</b>		Croquetas caseras (con la cantidad permitida de aceite)	Alimentos precocinados que precisen fritura (empanadillas, carne o pescado empanado, croquetas...). Churros. Palomitas de maíz
<b>Forma de preparación de los alimentos</b>	Cocidos, asados en su jugo al horno. Crudos. En papillote. A la plancha. Cocido o asado en microondas	Estofados (controlar la cantidad de aceite permitida)	Empanados, fritos, rebozados

**Anexo 2.** Régimen de emergencia en los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga.

1. Intentar seguir con su dieta habitual, aumentando el contenido en hidratos de carbono. Repartir el volumen total diario en tomas cada 2 o 3 horas
2. En caso de rechazo o no tolerancia de la opción previa y siempre que el paciente se encuentre con buen estado general administrar el siguiente preparado

Dextrinomaltosa (DTM) + triglicéridos de cadena media (MCT)					
Edad (años)	DTM (g/100 ml)	MCT (ml/100 ml)	Kcal/ml	Volumen diario de agua*	Calorías/día
0-1	10	2	0,57	150-200 ml/kg	85-114/kg
1-2	15	2	0,77	100 ml/kg	77/kg
2-6	20	2	0,97	1.200-1.500 ml	1.165-1.455
6-10	20	2	0,97	1.500-2.000 ml	1.455-1.940
>10	25	2	1,17	2.000 ml	2.340

- El volumen diario se divide en 12 tomas que se dan cada dos horas durante el día o noche. Si la tolerancia es buena se puede dividir en 8 tomas y se le dan cada 3 horas.
- Si el niño lo prefiere el MCT se le puede dar como en su tratamiento de mantenimiento, lo importante es que tome su dosis diaria.
- En caso de buena evolución, tras las primeras horas ir introduciendo su dieta de forma progresiva y sin forzar.
- En caso de que no lo tome o lo vomite, acudir a urgencias llevando siempre los informes y productos especiales.

**Anexo 3.** Régimen de emergencia en los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos de cadena media y corta.

1. Intentar seguir con su dieta habitual, aumentando el contenido en hidratos de carbono. Repartir el volumen total diario en tomas cada 2 o 3 horas
2. En caso de rechazo o no tolerancia de la opción previa y siempre que el paciente se encuentre con buen estado general administrar polímeros de glucosa

Dextrinomaltosa (DTM)				
Edad (años)	DTM (g/100 ml)	Kcal/ml	Volumen diario*	Calorías/día
0-1	10	0,4	150-200 ml/kg	60-80/kg
1-2	15	0,6	100 ml/kg	60/kg
2-6	20	0,8	1.200-1.500 ml	960-1200
6-10	20	0,8	1.500-2.000 ml	1.200-1.600
>10	25	1	2.000 ml	2.000

- El volumen diario se divide en 12 tomas que se dan cada dos horas durante el día o noche. Si la tolerancia es buena se puede dividir en 8 tomas y se le dan cada 3 horas.
- En caso de buena evolución, tras las primeras horas ir introduciendo su dieta de forma progresiva y sin forzar.
- En caso de que no lo tome o lo vomite, acudir a urgencias llevando siempre los informes y productos especiales.

**Anexo 4.** Tratamiento de las descompensaciones de los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos.

Enfermedad	Evitar catabolismo*	Fármacos
CTD	Glucosa i.v. o v.o. Mismas cantidades que en los trastornos de cadena larga	L-carnitina 100-400 mg/kg/d
CPT1	Glucosa i.v. o v.o.	No usar carnitina i.v.
CACT	<1 a: 10 mg/kg/min 1-3 a: 7-10 mg/kg/min	N-carbamilglutamato en hiperamonemia 100-250 mg/kg/día.
CPT2	4-6 a: 6-7 mg/kg/min	D,L 3-hidroxi butirato en cardiomiopatía grave: 600-900 mg/kg/día v.o. en 4 dosis.
VLCAD	7-12 a: 5-6 mg/kg/min	Tratamiento de las arritmias
MTP LCHAD LKAT	Adolescentes: 4-5 mg/kg/min Adultos: 3-4 mg/kg/min Si es necesario usar insulina MCT oral	
MCAD	Glucosa i.v. o v.o. Mismas cantidades que en los trastornos de cadena larga. <b>No MCT</b>	Se puede utilizar carnitina oral a 50-100 mg/kg/día
SCAD	Glucosa en caso de hipoglucemia	
SCHAD	Glucosa i.v. o v.o.	Glucagón, diazóxido, somatostatina
MAD y MAD-like riboflavin sensible (defectos de síntesis y transportadores de riboflavina)	Glucosa i.v. o v.o. Mismas cantidades que en los trastornos de cadena larga. <b>No MCT</b>	D,L 3-hidroxi butirato v.o. en cardiomiopatía grave. Riboflavina 100-300 mg/día. Carnitina oral